

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

① **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

CH 561 703



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.²: C 07 D 243/24
C 07 D 243/28



(19)

CH PATENTSCHRIFT

A5

(11)

561 703

S

- (21) Gesuchsnummer: 17455/73
(61) Zusatz zu:
(62) Teilgesuch von: 18381/70
(22) Anmeldungsdatum: 11. 12. 1970, 19 h
(33) (32) (31) Priorität:

Patent erteilt: 31. 3. 1975

- (45) Patentschrift veröffentlicht: 15. 5. 1975

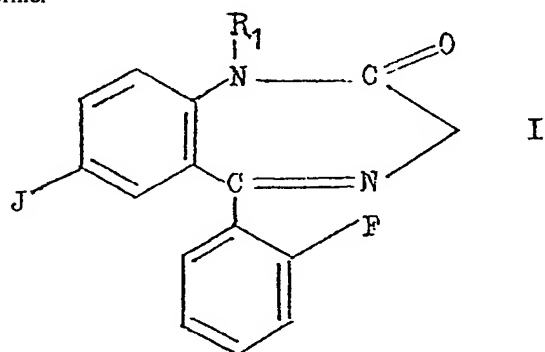
(54) Titel: Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepin-Derivaten

(73) Inhaber: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

(74) Vertreter:

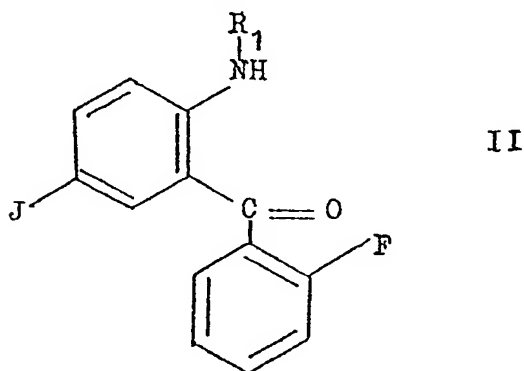
(72) Erfinder: George Francis Field, West Caldwell, und Leo Henryk Sternbach,
Upper Montclair (N. J., USA)

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Jod-substituierten Benzodiazepinderivaten der Formel



worin R₁ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, bzw. von Säureadditionssalzen davon.

Die Verbindungen der obigen Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können erfindungsgemäß hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



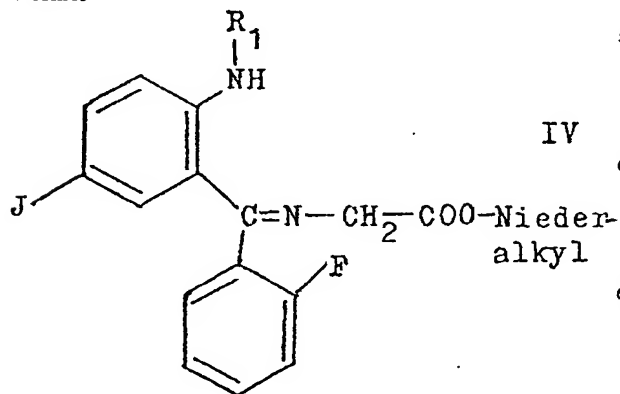
worin R₁ obige Bedeutung besitzt, mit Glycin oder einem Ester davon behandelt. Erwünschtenfalls wird eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz übergeführt.

Die Umsetzung kann in der Weise erfolgen, dass man eine Verbindung der obigen Formel II unter schwach sauren Bedingungen mit Glycin oder einem Ester davon (vorzugsweise dem Methyl- oder Äthylester) umsetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens wird eine Verbindung der Formel II unter schwach sauren Bedingungen mit einem Glycinester der Formel



zur Reaktion gebracht; man erhält ein Zwischenprodukt der Formel



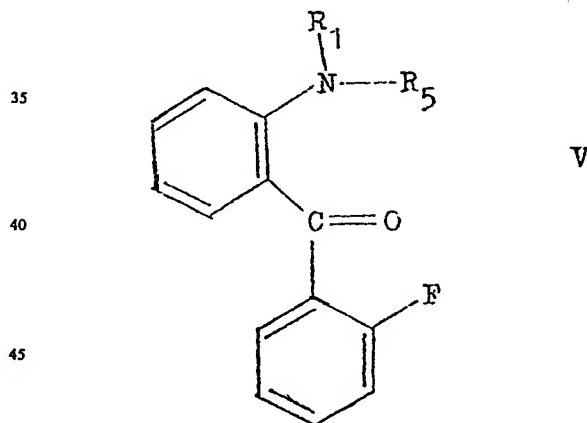
worin R₁ obige Bedeutung besitzt, das in situ zu der erwünschten Verbindung der Formel I cyclisiert.

Bei der Durchführung der oben beschriebenen Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel II und einem Glycinester wird der Ester vorzugsweise in Form seines Hydrochlorids eingesetzt. Diese Reaktion erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Alkohole mit einer Kette von mindestens 3 Kohlenstoffatomen, wie Propanol, Butanol u. dgl., oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol u. dgl. Von den Säuren, mit welchen das Reaktionsgemisch zweckmäßigerweise leicht sauer gemacht wird, seien die Pivalinsäure und die p-Toluolsulfonsäure erwähnt. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen, insbesondere bei der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

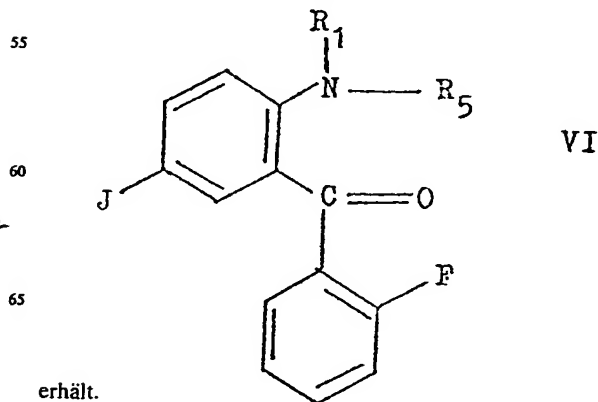
Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der obigen Formel I können in Säureadditionssalze übergeführt werden, insbesondere in pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze, mit organischen und anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u. dgl. Die Herstellung der pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze erfolgt nach allgemein üblichen Methoden.

Die Ausgangsprodukte des erfindungsgemässen Verfahrens können nach verschiedenen Verfahrensweisen hergestellt werden.

In einer dieser Methoden behandelt man eine Verbindung der Formel



worin R₁ obige Bedeutung besitzt und R₅ Wasserstoff oder Acetyl bedeutet, mit Jodmonochlorid in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wobei man das gewünschte Jod-substituierte Benzophenon der Formel



erhält.

Die Behandlung der Verbindung der obigen Formel V mit Jodmonochlorid erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels. Für diesen Zweck eignen sich als Lösungsmittel Alkohole, wie Methanol, Äthanol u. dgl., Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol u. dgl., halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff u. dgl., Essigsäure bzw. Eisessig. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Chloroform, Essigsäure oder Eisessig als Lösungsmittel verwendet.

Bei der Behandlung der Verbindung der Formel V mit Jodmonochlorid können die Reaktionsbedingungen variieren, da Temperatur, Druck und Reaktionszeit für das Verfahren nicht von Belang sind. So eignen sich Temperaturen innerhalb eines Bereichs von etwa 10 bis etwa 100° C, wobei die Wahl der bevorzugten Temperatur in erster Linie von dem verwendeten Lösungsmittelsystem abhängt. So wird die Reaktion beispielsweise bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel zweckmässigerweise bei Raumtemperatur durchgeführt, wogegen sie bei Verwendung von entweder Essigsäure bzw. Eisessig zweckmässigerweise bei erhöhten Temperaturen erfolgt, vorzugsweise zwischen etwa 60 und 100° C, insbesondere bei etwa 80° C. Gleicherweise wird die Reaktion der Einfachheit halber vorzugsweise bei Atmosphärendruck durchgeführt.

Die Molverhältnisse der bei der Jodierung von Ketonen der Formel V mit Jodmonochlorid eingesetzten Reaktionspartner werden je nach ihrer Auswahl, insbesondere nach der Auswahl der Lösungsmittel und je nach den Reaktionsbedingungen variieren. Wenn man bei dieser Monojodierung Chloroform als Lösungsmittel einsetzt, so verwendet man in der Reaktion vorzugsweise 2 Mol Jodmonochlorid, da dieses Molverhältnis die besten Ausbeuten liefert. Verwendet man andererseits unter den gleichen Umständen als Lösungsmittel Essigsäure, so verwendet man vorzugsweise 1 Mol Jodmonochlorid.

Andererseits können die Verbindungen der obigen Formel VI auch dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der obigen Formel V in Gegenwart eines geeigneten Oxydationsmittels mit Jod behandelt.

Bei der Durchführung dieser Jodierung einer Verbindung der Formel V mit Jod kann man irgendein geeignetes Oxydationsmittel verwenden. Repräsentativ für die Oxydationsmittel, welche für diesen Zweck verwendet werden können, sind Natriumpersulfat, Salpetersäure, Jodsäure, Quecksilberoxid, Bleioxid, Silberoxid u. dgl. In einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man als Oxydationsmittel Natriumpersulfat.

Die Jodierung einer Verbindung der obigen Formel V mit Jod unter oxydativen Bedingungen ist möglicherweise das Resultat einer Entfernung des bei der Reaktion als Nebenprodukt gebildeten Jodidions durch Oxydation. Somit ist irgendein Oxydationsmittel, welches so gebildete Jodwasserstoffsäure oder Jodidionen zu Jod oxydiert, für den vorliegenden Zweck geeignet. Die weiter oben genannten Oxydationsmittel repräsentieren bevorzugte Beispiele, doch ist zu beachten, dass irgendein geeignetes Oxydationsmittel in Frage kommt; es ist lediglich erforderlich, dass das Oxydationsmittel unter den verwendeten Reaktionsbedingungen die Bildung von Jod herbeiführt.

Die Behandlung einer Verbindung der Formel V mit Jod unter oxydativen Bedingungen erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels. Für diesen Zweck geeignete Lösungsmittel umfassen Alkohole, wie Methanol, Äthanol u. dgl., Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol u. dgl., halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff u. dgl., Aceton, Äther, Petroläther, Schwefelkohlenstoff und Eisessig. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Eisessig als Lösungsmittel verwendet.

Die bei der Jodierung einer Verbindung der Formel V mit Jod in Gegenwart eines Oxydationsmittels verwendeten Reaktionsbedingungen können variieren, da Temperatur, Druck und Reaktionszeit für das Verfahren nicht von Bedeutung sind. So sind Temperaturen innerhalb eines Bereichs von etwa 10 bis etwa 100° C geeignet. Zur Erzielung optimaler Ausbeuten werden jedoch vorzugsweise Temperaturen oberhalb der Raumtemperatur verwendet. Gleichermaßen verwendet man Reaktionszeiten, welche eine Beendigung der Reaktion erlauben, gewöhnlich zwischen 12 und 36 h. Der Einfachheit halber wird die Reaktion bei Atmosphärendruck ausgeführt.

Die als Vorprodukte verwendeten Verbindungen der obigen Formel V sind bekannte Verbindungen oder können in Analogie zur Herstellung von bekannten Verbindungen erhalten werden.

Falls in den Verbindungen der obigen Formel VI der Substituent R₅ eine Acetylgruppe ist, so kann die Überführung dieser Verbindung in eine Verbindung der Formel II so erfolgen, dass man diese Verbindung zwecks Entfernung der Acetylgruppe hydrolysiert.

2'-Fluor-5-jod-2-methylaminobenzophenon kann aus 2-Amino-2'-fluor-5-jodbenzophenon durch Tosylierung, Methylierung und Abspaltung der Tosylgruppe durch saure Hydrolyse hergestellt werden.

die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der obigen Formel I sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind nützlich als Antikonvulsiva, Muskelrelaxantien und Sedativa. Somit können diese Verbindungen und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze als Medikamente verwendet werden.

Sie können in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Verabreichung geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z. B. Wasser, Gelatine, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Gummi arabicum, Polyalkylenglykole, Vaseline usw., enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen können in fester Form oder in flüssiger Form vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie Zusatzstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

Bei der Verabreichung der Verbindungen der Formel I oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze wird die Dosierung den individuellen Erfordernissen und dem pharmazeutischen Bedürfnis der Situation angepasst. Zweckmässigerweise liegt die Dosierung im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 1 mg pro Tag.

Wie oben erwähnt, sind die Verfahrensprodukte der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze nützlich als Sedativa, Muskelrelaxantien und Antikonvulsiva. Die Nützlichkeit der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen kann in zahlreichen Versuchen beobachtet werden. In den nachfolgend beschriebenen Versuchen verwendete man als Untersuchungssubstanzen die Verbindungen der obigen Formel I, d. h. 5-(2-Fluorphenyl)-7-jod-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Verbindung A) und 5-(2-Fluorphenyl)-7-jod-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Verbindung B).

Die sedative und muskelrelaxierende Aktivität der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen kann in folgenden Versuchsanordnungen beobachtet werden:

Versuch an der geeigneten Ebene: Man verabreicht die Versuchssubstanz in Dosen bis zu maximal 500 mg/kg p.o. an männliche Mäuse, bringt die Tiere auf eine geeignete Ebene und beobachtet während mindestens 4 h, ob sie auf

Grund von Lähmungserscheinungen an der Ebene abgleiten. Man ermittelt die PD_{50} nach der Methode von Behrens [Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 140, 237 (1929)] auf der Basis von 6 Mäusen pro Dosis und mindestens 2 Punkten zwischen 100 und 0%. In diesem Versuch zeigt Verbindung A eine PD_{50} von 1 mg/kg und Verbindung B eine PD_{50} von 3,5 mg/kg.

Versuch an der wachen Katze: Man behandelt normale Katzen auf oralem Wege und beobachtet, ob wesentliche Veränderungen in ihrem Verhalten auftreten. Die minimale wirksame Dosis (M.E.D.) ist die niedrigste Dosis, bei welcher Symptome beobachtet werden. In diesem Versuch zeigt Verbindung A eine M.E.D. von 0,05 mg/kg und Verbindung B eine M.D.D. von 0,1 mg/kg.

Kampf-Test: Man bringt 2 Mäuse unter ein umgekehrtes 1-Liter-Becherglas auf ein Gitter, durch welches ihnen Schläge auf die Füße versetzt werden. Man wählt Mäusepaare, welche unter diesen Umständen während einer 2minütigen Versuchsperiode mindestens fünfmal gekämpft haben, verabreicht ihnen die Versuchssubstanz auf oralem Weg und wiederholt den Versuch nach einer Stunde. Hierbei verwendet man logarithmisch ansteigende Dosen bis zu maximal 100 mg/kg. Man definiert als 100%ig hemmende Dosis (PD_{100}) diejenige Dosis, welche 3 von 3 Mäusepaaren während 1 h jeglichen Kampf verhindert. In diesem Versuch zeigt Verbindung A eine PD_{100} von 1,0 mg/kg und Verbindung B eine PD_{100} von 2 mg/kg.

Die antikonvulsive Aktivität der erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen kann in folgendem Versuch demonstriert werden:

Maximaler Elektroschock: Dieser Versuch erfolgt nach der Methode von Swinyard, Goodman und Brown [J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)], jedoch mit folgenden Modifikationen. Man verwendet männliche Mäuse und versetzt ihnen den Schock in gleicher Weise und Dauer wie in der oben beschriebenen Methode; der Stromstoss beträgt jedoch nicht 50 mA, sondern 30 mA. Eine Stunde nach Verabreichung der Versuchssubstanz erhalten die Tiere den erwähnten Elektroschock. Kriterium für die Wirksamkeit der Versuchssubstanz ist das Ausbleiben des Streckkrampfes der Hinterpfote. In diesem Test zeigt Verbindung A eine ED_{50} von 1,6 mg/kg und Verbindung B eine ED_{50} von 1,3 mg/kg.

7-Halogen-1,4-benzodiazepin-2-one gehören einer bekannten Verbindungsklasse an. Die ganz besonders ausgeprägten sedativen, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften der 5-(2-Fluorphenyl)-7-jod-1,4-benzodiazepin-2-one der Formel I, auf Grund welcher diese Verbindungen ausserordentlich nützlich als Tranquillizer sind, sind jedoch bisher noch nicht erkannt worden. Die Entdeckung dieser bisher nicht beschriebenen Verbindungen innerhalb einer bekannten Verbindungsklasse und ihre ungewöhnliche Fähigkeit, als besonders wirksame Sedativa zu dienen, machen den Hauptteil der vorliegenden Erfindung aus.

In den folgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 0,9 g 2'-Fluor-5-jod-2-methylaminobenzophenon, 0,9 g Glycinäthylester-hydrochlorid, 3 g Pivalinsäure und 300 ml Toluol wird während 48 h am Rückfluss gekocht, wobei ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert wird. Am Anfang werden 15 ml Toluol abdestilliert und ersetzt, und nach 24 h wird das abgekühlte Reaktionsgemisch zwischen Toluol und 10%iger wässriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man chromatographiert den Rückstand an 20 g Kieselgel und verwendet zur Elution zuerst Methyl-

chlorid und dann 20% Essigester in Methylenchlorid. Kristallisation der reinen Fraktionen liefert 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-7-jod-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom Schmelzpunkt 106–109°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer gerührten Lösung von 43 g (0,2 Mol) 2-Amino-2'-fluorbenzophenon in 1 Liter Chloroform gibt man bei Raumtemperatur 65 g (0,4 Mol) Jodmonochlorid in 50 ml Chloroform. Man rührt dieses Gemisch während 1 h bei Raumtemperatur und zerstört hierauf das überflüssige Jodmonochlorid durch Zugabe von 1 Liter gesättigter Natriumbisulfatlösung. Hierauf neutralisiert man mit konz. Ammoniumhydroxid. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Beim Kristallisieren des Rückstandes mit Hexan erhält man 2-Amino-2'-fluor-5-jodbenzophenon vom Schmelzpunkt 93–96°. Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser liefert orangefarbige Nadeln vom Schmelzpunkt 102–105°.

2-Amino-2'-fluor-5-jodbenzophenon kann auch wie folgt hergestellt werden:

Ein Gemisch von 12 g (55 mMol) 2-Amino-2'-fluorbenzophenon, 125 ml Eisessig, 12,7 g (50 mMol) Jod und 47,6 g (200 mMol) Natriumpersulfat wird während 3 Tagen bei 20–25° gerührt, dann mit 500 ml Wasser verdünnt und mit 3×100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml 10%iger Natriumbisulfatlösung geschüttelt. Die wässrige Phase wird mit konz. Ammoniumhydroxid alkalisch gestellt und nochmals mit der organischen Phase geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Hexan kristallisiert, wobei man rohes 2-Amino-2'-fluor-5-jodbenzophenon erhält. Beim Umkristallisieren aus Gemischen von Äthanol und Wasser erhält man ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 102–105°.

Ein Gemisch von 34,1 g (0,1 Mol) 2-Amino-2'-fluor-5-jodbenzophenon, 22,9 g (0,12 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid und 250 ml trockenem Pyridin wird während 1 h am Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand gibt man 500 ml Methylenchlorid und 500 ml Wasser. Das pH der wässrigen Phase wird mittels konz. Ammoniumhydroxid auf 7 gebracht. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und durch 300 g Aluminiumoxyd filtriert, wobei man zur Elution 1 Liter Methylenchlorid verwendet. Man dampft das Eluat im Vakuum ein, kristallisiert den Rückstand aus Äther und erhält 2'-(2-Fluorbenzoyl)-4'-jod-p-toluolsulfonanilid vom Schmelzpunkt 146–149°. Zur weiteren Reinigung löst man 1 g in Methylenchlorid und filtriert die Lösung durch 20 g Aluminiumoxyd. Der beim Eindampfen des Eluats verbleibende Rückstand wird aus Äther kristallisiert und hierauf umkristallisiert, indem man aus einer Lösung dieser Substanz in Methanol und Methylenchlorid das Methylenchlorid abdestilliert; man erhält weissliche Prismen vom Schmelzpunkt 151–153°.

Zu einer Lösung von 9,9 g (0,02 Mol) 2'-(2-Fluorbenzoyl)-4'-jod-p-toluolsulfonanilid in 125 ml trockenem Dimethylformamid gibt man 0,6 g (0,0125 Mol) Natriumhydrid (50% in Mineralöl). Man rührt das Gemisch während 10 min und gibt dann 1,87 ml (0,03 Mol) Methyljodid zu. Das Gemisch wird während 18 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in 300 ml Wasser und 75 ml Äther gegossen. Das als Festkörper anfallende rohe 2'-(2-Fluorbenzoyl)-4'-jod-N-methyl-p-toluolsulfonanilid wird gesammelt und schmilzt bei 162–164°. Beim Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther erhält man farblose Prismen vom Schmelzpunkt 146–148°.

Man erhitzt 100 ml 70%ige Schwefelsäure auf 105° und

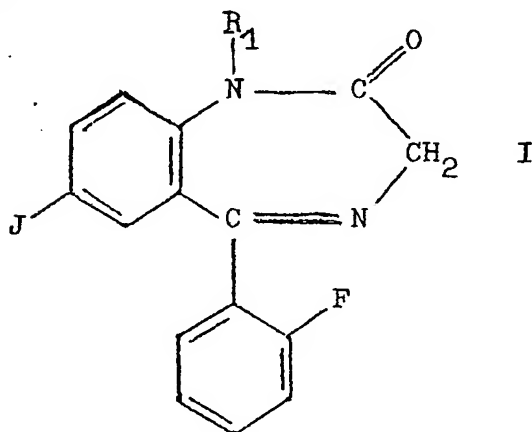
gibt 5 g 2'-(2-Fluorbenzoyl)-4'-jod-N-methyl-p-toluolsulfonanilid zu. Die Temperatur wird innerhalb von etwa 10 min auf 145° erhöht. Bei 125° beginnen sich purpurfarbige Dämpfe zu entwickeln, welche Verlust von Jod anzeigen. Die Lösung wird auf 1 kg zerkleinertes Eis gegossen. Das Gemisch wird mit 3×250 ml Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Beim Umkristallisieren des Rückstandes aus 100 ml kochendem Hexan erhält man rohes 2'-Fluor-5-jod-2-methylaminobenzophenon vom Schmelzpunkt 93–96°. Umkristallisieren aus Hexan liefert gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 97–100°.

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, kann 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, Smp. 222–224°, hergestellt werden.

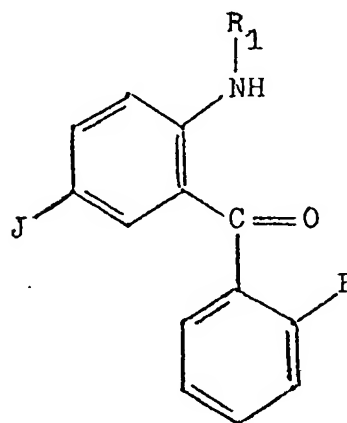
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinderivaten der Formel



I

worin R₁ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, bzw. ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



II

mit Glycin oder einem Ester davon behandelt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung der Verbindung der Formel II mit Glycin oder einem Glycinester unter schwach sauren Bedingungen erfolgt.
2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsmaterial verwendet, worin R₁ Wasserstoff ist.
3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsmaterial verwendet, worin R₁ Methyl ist.
4. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz überführt.